



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Nefropatia de IgA – caracterização histopatológica e evolução numa população pediátrica

João Paulo Botelho de Gusmão Menino

Março'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Nefropatia de IgA – caracterização histopatológica e evolução numa população pediátrica

João Paulo Botelho de Gusmão Menino

Orientado por:

Dra. Ana Rita Martins Colaço de Sandes

Março'2020

RESUMO

A nefropatia de IgA é a glomerulonefrite primária mais comum a nível mundial. Surge habitualmente em jovens e constitui uma importante causa de doença renal crónica. Neste contexto, a Sociedade Portuguesa de Nefrologia está a desenvolver o *Estudo sobre Nefropatia de IgA e Nefropatia Membranosa em Portugal* (ENIGAM), com o objetivo de efetuar um estudo epidemiológico e clínico destas glomerulopatias, a nível nacional.

No presente trabalho foi feita uma revisão bibliográfica atualizada sobre a nefropatia de IgA, bem como a avaliação de doentes da Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria com este diagnóstico, contribuindo para o projeto ENIGAM. Realizou-se um estudo estatístico descritivo.

Foram identificados 30 doentes com nefropatia de IgA, com uma idade mediana de 10 anos à data da biópsia. Dezanove eram do sexo masculino. Treze doentes tinham proteinúria nefrótica e 7 redução da taxa de filtração glomerular. A maioria das biópsias revelou hiperplasia mesangial e apenas 5 apresentava lesões de cronicidade. As classes terapêuticas mais usadas foram os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) (n=17) e os corticoides (n=17).

O crescente conhecimento da nefropatia de IgA e a uniformização na sua avaliação têm permitido uma melhor previsão do seu prognóstico e adequação da abordagem terapêutica. De forma a evitar a progressão das lesões, as intervenções terapêuticas na população pediátrica são tendencialmente mais precoces, nomeadamente no que diz respeito à corticoterapia, com alguns resultados com aparente benefício. No entanto, é necessário o desenvolvimento de orientações clínicas para esta população, baseadas em estudos prospetivos, aleatorizados e controlados.

Palavras-chave: Nefropatia de IgA, ENIGAM, Pediatria, Biópsia, Score MEST-C

ABSTRACT

IgA nephropathy is the most common primary glomerulonephritis worldwide. It usually appears in young people, and it is an important aetiology of chronic kidney disease. In this context, the Portuguese Nephrology Society is developing the IgA Nephropathy and Membranous Nephropathy Study (ENIGAM), in order to establish a national epidemiologic and clinical study of these glomerulopathies.

In this thesis an updated literature review on IgA nephropathy was made, as well as an assessment of the patients diagnosed with this disease in the Paediatric Nephrology and Renal Transplantation Unit of the Paediatric Department of the Santa Maria Hospital, contributing to the ENIGAM project. A descriptive statistical analysis was made.

Thirty patients with IgA nephropathy were identified, with a median age of 10 years old at the time of biopsy. Nineteen were male. The majority of biopsies revealed mesangial hipercellularity and only 5 had lesions of chronicity. The most used medications were angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) (n=17) and corticoids (n=17).

The growing understanding of IgA nephropathy and the standardizing in its evaluation allowed a better prognostic assessment and therapeutic adjustment. In order to avoid the progression of lesions, there is an earlier therapeutic intervention in pediatric populations, particularly regarding corticotherapy, with some apparent benefit. However, the development of pediatric guidelines based on prospective, randomized and controlled trials is still required.

Keywords: IgA Nephropathy, ENIGAM, Pediatrics, Biopsy, MEST-C Score

ÍNDICE

Resumo	1
Índice	3
Lista de Acrónimos.....	4
Introdução	5
Revisão Teórica	7
Nota Histórica	7
Epidemiologia	8
Achados Histopatológicos.....	8
Patogénese.....	11
Manifestações Clínicas.....	14
Tratamento	16
Prognóstico.....	19
População e Métodos.....	22
Resultados.....	23
População e dados demográficos	23
Dados clínicos à data da biópsia	23
Resultados da biópsia.....	24
Relação entre proteinúria nefrótica, retenção azotada e as variáveis MEST-C.....	24
Terapêutica realizada.....	25
Follow-up	25
Discussão	27
Agradecimentos	32
Bibliografia.....	33

LISTA DE ACRÓNIMOS

ARA – Antagonista dos recetores da angiotensina II

ENIGAM – Estudo sobre nefropatia de IgA e nefropatia membranosa em Portugal

HSM – Hospital de Santa Maria

HTA – Hipertensão arterial

IECA – Inibidor da enzima conversora da angiotensina

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes

MALT – Tecido linfoide associado a mucosas

MBL – Lectina ligadora de manose

MMF – Micofenolato mofetil

PHS – Púrpura de Henoch-Schönlein

TFG – Taxa de filtração glomerular

UNTRP – Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica

INTRODUÇÃO

A nefropatia de IgA é a glomerulonefrite primária mais comum a nível mundial, sendo definida pela deposição predominante de imunoglobulina A no mesângio glomerular. Apesar de poder ter manifestações clínicas variáveis, a maioria dos doentes apresenta-se inicialmente com hematúria macroscópica no contexto de mucosites. É uma doença que surge habitualmente em jovens e constitui uma importante causa de doença renal crónica. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

Tendo em conta o impacto desta doença e a sua prevalência, a Sociedade Portuguesa de Nefrologia está atualmente a desenvolver o *Estudo sobre Nefropatia de IgA e Nefropatia Membranosa em Portugal* (ENIGAM). Neste estudo retrospectivo serão incluídos doentes com diagnóstico histológico destas patologias, seguidos nos serviços de nefrologia do Sistema Nacional de Saúde Português, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2018, não havendo limite de idade. O ENIGAM tem como principal objetivo o desenvolvimento, a nível nacional, de um estudo epidemiológico e clínico destas glomerulopatias em que, nos últimos anos, se verificaram avanços ao nível da classificação diagnóstica e atitudes terapêuticas.

Desta forma, pretende-se não só identificar os doentes com diagnóstico de nefropatia de IgA e nefropatia membranosa, como também proceder à sua caracterização epidemiológica e clínica, bem como à identificação das intervenções terapêuticas realizadas e evolução. Para além disto, pretende-se ainda identificar possíveis fatores de risco clínicos, laboratoriais e histológicos, correlacionando-os com o prognóstico e evolução da doença.

Este estudo permitirá aprofundar o conhecimento destas doenças em Portugal, sendo o primeiro estudo multicêntrico nacional efetuado com este cariz. Com os resultados obtidos espera-se melhorar a compreensão do seu impacto e ajudar a orientar o seguimento de outros doentes.

A realização do presente trabalho final de mestrado enquadra-se no projeto ENIGAM, pretendendo analisar o grupo de doentes com diagnóstico histológico de nefropatia de IgA seguidos na Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica (UNTRP) do Hospital de Santa Maria (HSM).

Foi obtida autorização dos investigadores do projeto ENIGAM para realização deste trabalho final de mestrado. A autorização da comissão de ética e consentimento informado dos doentes foram previamente obtidos pelo ENIGAM.

Neste contexto, o presente trabalho tem os seguintes objetivos:

1. Realização de uma revisão bibliográfica atualizada sobre a nefropatia de IgA, focando aspectos de epidemiologia, histopatologia, patogénese, manifestações clínicas, tratamento e prognóstico;
2. Revisão dos doentes com diagnóstico histológico de nefropatia de IgA seguidos na Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria, nomeadamente a sua apresentação clínica, caracterização histológica, terapêutica efectuada e evolução da doença, contribuindo de forma ativa para o projeto ENIGAM.

REVISÃO TEÓRICA

NOTA HISTÓRICA

A nefropatia de IgA, ainda que não tenha sido inicialmente definida como tal, começou a ser descrita no início dos anos 60, mais precisamente em 1962, quando Galle e Berger descreveram uma entidade anatomopatológica caracterizada pela presença histológica de depósitos fibrinóides mesangiais em doentes com um quadro clínico de proteinúria e microhematúria.⁽⁴⁾

Até então, a classificação de glomerulonefrites era apenas baseada na morfologia observada em microscopia ótica, no entanto, com o advento da microscopia de imunofluorescência, aplicada em biópsias renais a fresco, passou a ser possível identificar a presença de imunoglobulinas e componentes do complemento. Apesar de ser ainda considerada experimental, Berger aplicou esta técnica a biópsias renais e constatou que haveria um grupo de doentes, até então sem uma classificação própria bem definida, nos quais o achado predominante era a deposição de IgA no mesângio glomerular. Simultaneamente, através de microscopia eletrônica, foram identificados depósitos mesangiais eletrodensos que corresponderiam a IgA mesangial. Os achados em microscopia ótica eram variáveis, no entanto, tipicamente, era possível identificar hiper celularidade mesangial, mais frequentemente de padrão focal e segmentar, mas por vezes difusa.

Ao interpretar todos os achados e ao relacionar os mesmos à luz da história clínica habitual, Berger apercebeu-se que havia um padrão. Tipicamente, esta patologia surgia em jovens adultos com proteinúria de baixo grau, hematúria microscópica e, frequentemente, com episódios recorrentes de hematúria macroscópica que coincidiam temporalmente com infeções do trato respiratório superior.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Em 1967, numa sessão das *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, Berger expôs uma variedade de lesões renais baseadas nos padrões de imunofluorescência, entre as quais estavam os achados de depósitos de IgA em doentes com glomerulonefrite crónica ou Púrpura de Henoch-Schönlein e, em 1968, a nefropatia de IgA foi então descrita pela primeira vez num artigo de Jean Berger e Nicole Hinglais, intitulado “*Les dépôts intercapillaires d'IgA – IgG*” e publicado no *Journal d'urologie et de nephrologie*, sendo este um dos artigos de referência mais citados a nível mundial ao falar desta patologia.⁽⁷⁾

EPIDEMIOLOGIA

A nefropatia de IgA é a doença glomerular primária mais comum a nível global, no entanto, a sua distribuição geográfica é muito variável.⁽¹⁾⁽⁸⁾ Isto é maioritariamente explicado pelas diferentes políticas de saúde empregues em diferentes países, nomeadamente no que diz respeito à existência de rastreios e à disparidade de indicações para realização de biópsia renal.⁽⁹⁾ A incidência em países com programas de rastreio, como o Japão, chega a atingir valores 8 vezes mais elevados do que em países onde não estão em vigor este tipo de programas.⁽¹⁾⁽¹⁰⁾

Numa revisão sistemática de 2011, sobre a incidência de glomerulonefrites primárias a nível global, foi estimado que a incidência da nefropatia de IgA seria cerca de 2,5 casos em 100.000 pessoas, por ano. Contudo, este valor provavelmente estará subestimado, uma vez que a nefropatia de IgA é muitas vezes assintomática.⁽¹⁰⁾

Segundo Coppo (2019), 20% de todas as biópsias realizadas em idade pediátrica na Europa correspondem a diagnósticos de nefropatia de IgA, enquanto na Ásia este valor atinge os 40%. Apesar desta diferença poder ser explicada por fatores genéticos e ambientais, o mais provável é que se deva à realização de rastreios em países como o Japão e Coreia do Sul, o que permite a deteção precoce de alterações urinárias e de casos assintomáticos. Na Europa não existem programas de rastreio, pelo que apenas são realizadas biópsias em crianças sintomáticas e com hematúria microscópica persistente ou hematúria associada a proteinúria e/ou retenção azotada. Mesmo dentro da Europa, a variação de prevalência pode ser explicada pelos diferentes critérios de realização de biópsia após a deteção de alterações urinárias.⁽¹¹⁾

Segundo Schena e Nistor (2018), a nefropatia de IgA é a causa mais comum de doença renal crónica terminal em jovens adultos com doença glomerular primária com diagnóstico por biópsia.⁽⁸⁾

ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

O diagnóstico definitivo de nefropatia de IgA apenas pode ser estabelecido através da realização de biópsia renal. Desta forma a caracterização e descrição dos achados anatomopatológicos constitui um dos passos fundamentais e mais importantes na descrição desta doença.⁽¹²⁾⁽²⁾

Na microscopia ótica, as características da nefropatia de IgA podem variar significativamente entre doentes e dentro de cada amostra. No entanto, os achados mais comuns são um aumento da matriz e hiperplasia mesangial, podendo estar

presentes outras lesões como necrose focal, cicatrizes segmentares e, ainda, crescentes no espaço de Bowman.⁽²⁾ Algumas classificações, como as de Lee e Haas, surgiram como forma de prever o prognóstico com base na histologia, no entanto estas não continham definições histopatológicas precisas e eram pouco reprodutíveis⁽¹³⁾. De forma a padronizar a classificação da nefropatia de IgA com base nos achados histológicos de microscopia ótica, foi desenvolvida em 2009 a Classificação de Oxford da nefropatia de IgA, pelo *Working Group of the International IgA Nephropathy Network* e pela *Renal Pathology Society*.⁽²⁾⁽¹⁴⁾ Segundo esta classificação, existem 4 variáveis histológicas com elevado grau de reprodutibilidade entre análises que se correlacionam individualmente com o prognóstico renal, independentemente das manifestações clínicas: hipercelularidade mesangial (M), hipercelularidade endocapilar (E), glomeruloesclerose segmentar (S), e atrofia tubular/fibrose Intersticial (T), constituindo o Score MEST. Apesar das diferenças na prevalência de cada uma destas 4 variáveis entre adultos e crianças, constatou-se que o valor preditivo de cada uma das variáveis para a taxa de sobrevivência e declínio de função renal não apresentava diferenças entre adultos e crianças.⁽¹⁵⁾ Mais tarde, concluiu-se que a presença de crescentes glomerulares também constituía um fator de risco independente para um pior prognóstico renal⁽¹⁶⁾. Com base nisto, o score passou a ser constituído por 5 variáveis, score MEST-C, recomendando-se a sua aplicação na avaliação e descrição de todas as biópsias renais com nefropatia de IgA⁽¹⁷⁾. Cada biópsia deve englobar, no mínimo, 8 glomérulos, gerando-se scores numéricos com base na presença ou ausência das 5 variáveis:

- Hipercelularidade mesangial (M) – define-se como a presença de mais de quatro células mesangiais em qualquer área do glomérulo, sendo atribuído um score de M0 se menos de 50% dos glomérulos apresentarem hipercelularidade mesangial e M1 para valores superiores ou iguais a 50%.
- Hipercelularidade endocapilar (E) – atribui-se um score de E1, se estiver presente hipercelularidade dentro do lúmen dos capilares glomerulares, condicionando estreitamento, ou E0, se não houver hipercelularidade endoluminal.
- Glomeruloesclerose segmentar (S) – atribui-se S1, se qualquer parte do novelo glomerular apresenta esclerose, ou S0, se não houver esclerose.

- Atrofia Tubular/Fibrose Intersticial (T) – atribui-se um score de T0, T1 ou T2, consoante a percentagem de área cortical envolvida por atrofia tubular ou fibrose intersticial seja <25%, entre 26 e 50%, ou >50%, respetivamente.
- Crescentes (C) – atribui-se score C0, se não estiverem presentes crescentes celulares ou fibrocelulares, C1, se estiverem presentes em pelo menos um glomérulo, ou C2, se estiverem presentes em, pelo menos, 25% dos glomérulos.

Independentemente das alterações descritas em microscopia ótica, a característica histológica patognomónica e que define a nefropatia de IgA é a presença predominante de depósitos de IgA no mesângio glomerular, observado através de microscopia de imunofluorescência. Esta deposição pode ocorrer isoladamente ou em associação com depósitos de IgG, de IgM ou de ambos⁽²⁾. A presença de IgG surge mais frequentemente, podendo estar presente em 50 a 70% das biópsias renais, muitas vezes com uma intensidade semelhante à de IgA, razão pela qual a doença foi inicialmente denominada de nefropatia de IgA-IgG⁽⁹⁾.

Na maioria das amostras é possível também detetar fator C3 do complemento, contrastando com o fator C1q, o primeiro subcomponente do complexo C1 da via clássica do complemento, que tipicamente se encontra ausente. Outros componentes como os fatores C4 ou C4d, a lectina ligadora de manose (MBL) e o complexo terminal do complemento (C5b-C9) são também frequentemente detetados, levando à inferência de que haverá envolvimento das vias alternativa e da lecitina da ativação do complemento, mas não da via clássica.⁽²⁾⁽¹⁸⁾

Em relação à microscopia eletrónica, habitualmente é observado material eletrodenso que corresponde aos depósitos imunes na microscopia de imunofluorescência. Estes são geralmente observados nas áreas mesangial e paramesangial, mas ocasionalmente estão presentes nas porções subepitelial e subendotelial das membranas basais do glomérulo.

As características histológicas renais da nefrite de Púrpura de Henoch-Schönlein são muito semelhantes às encontradas na nefropatia de IgA, pelo que o diagnóstico diferencial depende da presença simultânea de púrpura palpável por vasculite leucocitoclástica com deposição de IgA nas paredes de capilares cutâneos.⁽²⁾

PATOGÉNESE

A imunoglobulina A(IgA) é a principal classe de imunoglobulinas presente nas mucosas e respetivas secreções, sendo responsável pelas funções de proteção de toda a área de superfície corporal ocupada por mucosas, na qual se incluem os revestimentos dos tratos respiratório, gastrointestinal e genitourinário. No seu conjunto, estas superfícies representam uma extensa área de exposição, quer pela via inalatória, quer por ingestão, e de potencial entrada de agentes patogénicos no corpo humano.

Cabe, assim, à imunoglobulina A não só limitar a entrada de agentes nocivos através das mucosas, como também modular as populações comensais dos vários sistemas, nomeadamente bactérias endógenas da cavidade oral, trato intestinal, respiratório e genital. Estes microorganismos são cobertos por IgA secretória, limitando a sua aderência epitelial e capacidade de penetração, confinando-os desta forma à superfície mucosa.⁽¹⁹⁾⁽⁶⁾

A IgA é produzida por plasmócitos que se encontram distribuídos essencialmente em dois compartimentos no corpo humano: no tecido linfóide associado a mucosas (MALT) e na medula óssea. Embora a sua produção maioritária seja ao nível das mucosas, também está presente em circulação.⁽⁶⁾⁽²⁰⁾

Cada molécula consiste em 2 cadeias pesadas, cada uma composta por 3 regiões constantes e 1 variável, e 2 cadeias leves, compostas cada uma por apenas 1 região constante e 1 variável. Uma característica particular da IgA é que esta se pode encontrar tanto na forma monomérica, sendo constituída apenas por uma molécula, como na forma dimérica, sendo constituída por duas moléculas unidas por uma cadeia J(“*joining*”). (Ver Figura 1) Estas diferentes conformações apresentam uma distribuição característica nos vários fluidos corporais, sendo a forma monomérica predominante no sangue, enquanto que a maioria da IgA presente nas mucosas apresenta a forma dimérica.⁽⁶⁾

A forma monomérica divide-se em duas classes: IgA1 e IgA2. Enquanto a IgA2 está essencialmente limitada às superfícies mucosas, a IgA1 encontra-se tanto nas mucosas como no plasma e constitui aproximadamente 90% da IgA presente no plasma. A principal diferença entre estas duas classes está na região interdomínios, que se encontra entre a primeira e segunda regiões constantes da cadeia pesada, sendo esta mais longa na IgA1 e rica em resíduos aminoácidos de prolina, treonina e serina (Ver Figura 1). Na região interdomínios da IgA1 encontram-se, habitualmente, 3 a 6 glicanos ligados a uma molécula de oxigénio de um resíduo de treonina ou serina (O-ligadas).⁽⁶⁾⁽²⁾

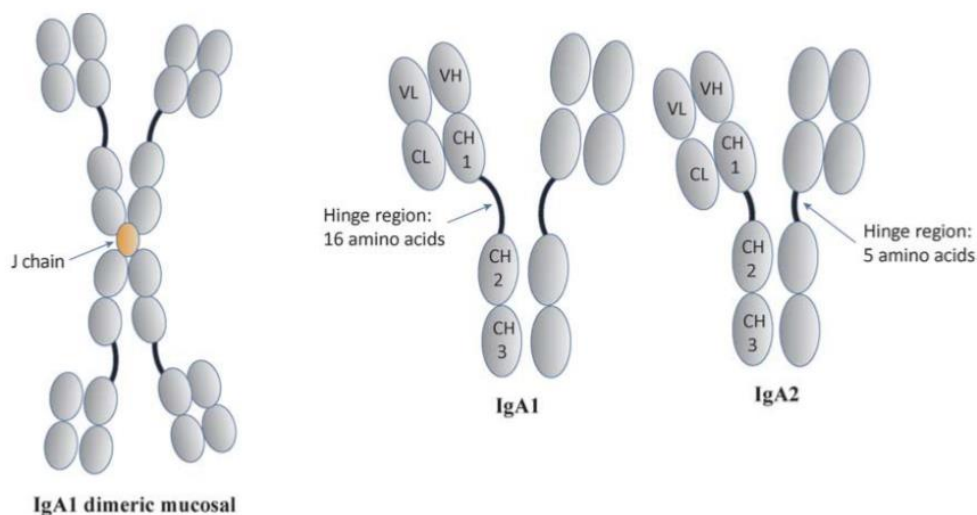


Figura 1. Adaptada de Al Hussain et. al (2017)⁽⁶⁾. Figura representativa da estrutura de IgA1, IgA2 e IgA1 dimérica. J chain - cadeia J; Hinge region - Região interdomínios; CH - região constante da cadeia pesada; CL - região constante da cadeia leve; VH - região variável da cadeia pesada; VL - região variável da cadeia leve

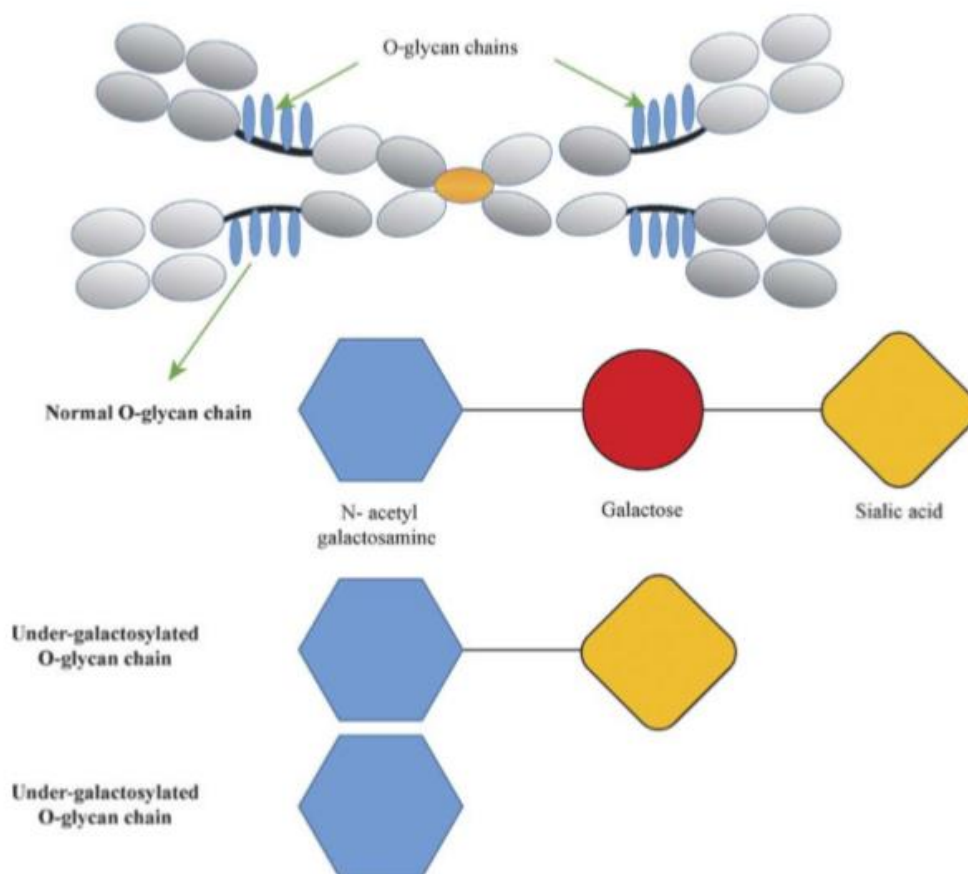


Figura 2. Adaptada de Al Hussain et. al (2017)⁽⁶⁾. Figura representativa da estrutura de glicanos O-ligados e respetivo local de ligação na região interdomínios. O-glycan chain - glicano O-ligado; N-acetyl galactosamine - N-acetilgalactosamina; Galactose - galactose; Sialic acid - ácido siálico; Under-galactosylated O-glycan chain - glicano O-ligado pobremente glicosilado.

Estes glicanos O-ligados são essencialmente constituídos por n-acetilgalactosamina, galactose e ácido siálico. A sua síntese ocorre de forma sequencial, começando com a ligação de N-acetilgalactosamina a um dos aminoácidos de serina ou treonina presentes na região interdomínios. O glicano é habitualmente alongado pela ligação de galactose à N-acetilgalactosamina e posteriormente pela ligação de ácido siálico. O ácido siálico pode ligar-se isoladamente a N-acetilgalactosamina, ou à galactose, ou ligar-se a ambos, no entanto, se a ligação de ácido siálico à N-acetilgalactosamina ocorrer antes da ligação da galactose à N-acetilgalactosamina, não poderá haver ligações subsequentes de galactose. ⁽²⁾ (Ver Figura 2)

Quando comparados com pessoas saudáveis, os doentes com nefropatia de IgA apresentam níveis mais elevados de IgA1 circulante com região interdomínios com glicanos sem galactose, ou seja, com um aumento de glicanos truncados, à qual se atribui a designação de IgA pobremente glicosilada, e que derivam de uma desregulação da atividade ou expressão de glicosiltransferases específicas nestes doentes. ⁽²⁾

No entanto, isoladamente, a presença de níveis aumentados de IgA pobremente glicosilada não é suficiente para causar lesão renal. É necessário que ocorra uma sequência de eventos que culminam nas lesões típicas de nefropatia de IgA. Estes eventos iniciam-se com a glicosilação alterada da IgA, como explicada anteriormente, seguida de síntese de anticorpos dirigidos a IgA pobre em galactose, ligação de IgA pobre em galactose pelos anticorpos com formação de imunocomplexos e, por fim, deposição e acumulação destes complexos no mesângio glomerular que irá levar ao desenvolvimento de lesão renal. ⁽²¹⁾

A estrutura formada pela glicosilação alterada de IgA funciona como parte de um epítopo que ocorre de forma espontânea noutras situações, como no caso de alguns vírus e bactérias que expressam na sua superfície N-acetilgalactosamina, motivo pelo qual infeções por estes microorganismos podem ser um evento facilitador de síntese de anticorpos anti-IgA, através de mimetismo molecular. Desta forma, os glicanos truncados, presentes na IgA1 pobre em galactase, constituem um local propício de ligação de anticorpos IgG e IgA que, após sensibilização a este epítopo, irão reagir contra as IgA1 destes doentes. Com base neste mecanismo de anticorpo dirigido a um autoantígeno, a nefropatia de IgA pode ser considerada uma doença auto-imune. ⁽⁶⁾⁽²⁾

As moléculas de IgA1 pobremente glicosiladas tendem assim a autoagregar-se e a formar complexos antígeno-anticorpo por reação contra os epítomos presentes na região interdomínios, favorecendo a formação de imunocomplexos macromoleculares de IgA1

e IgA/IgG, promovendo a sua deposição ao nível do mesângio glomerular. Para além disso, os complexos de IgA1 com ausência de galactose e ácido siálico, têm um aumento da afinidade para componentes da matriz extracelular como a fibronectina e o colagénio tipo IV presentes no mesângio.⁽⁶⁾

As células do mesângio são, então, ativadas e estimuladas a produzir componentes da matriz extracelular, a aumentar a expressão de sintetases de óxido nítrico e a libertar vários mediadores de lesão renal que não são específicos de nefropatia de IgA, tal como a angiotensina II, aldosterona, citocinas proinflamatórias e profibróticas e fatores de crescimento. A deposição continuada de imunocomplexos e ativação de células mesangiais irá levar ao desenvolvimento de hiper celularidade, expansão da matriz mesangial, aumento do *stress* oxidativo, ativação do complemento, lesão nos podócitos e células epiteliais do túbulo proximal, aumento da permeabilidade glomerular, apoptose e esclerose dos compartimentos glomerular e intersticial. ⁽²⁾

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica inicial dos doentes com nefropatia de IgA varia desde casos assintomáticos, detetados em análises de rastreio, até quadros com sintomatologia exuberante, dependendo da população observada e das práticas de rastreio em vigor nas mesmas⁽³⁾⁽²²⁾. A nefropatia de IgA é pouco frequente em crianças até aos 3 anos de idade, sendo mais frequente surgirem manifestações clínicas da doença durante a adolescência.⁽⁹⁾

A apresentação mais comum e típica da nefropatia de IgA caracteriza-se pela ocorrência de hematúria macroscópica no contexto de mucosites, sendo mais frequentemente por infeções do trato respiratório superior. Pela sua associação temporal e ausência de período de latência, é por vezes designada de “glomerulonefrite sinfaringítica”, contrastando com as glomerulonefrites pós-infecciosas, nas quais habitualmente há um período assintomático antes das manifestações renais. Os episódios de hematúria duram habitualmente 3 a 4 dias e podem ocorrer isoladamente ou de forma recorrente, sendo despoletados tanto por infeções virais como bacterianas, por exemplo, amigdalites. Raramente, podem surgir alguns sintomas durante os episódios agudos, como dor nos flancos ou febre, devido à componente inflamatória e distensão da cápsula renal, sendo necessário fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias.⁽³⁾⁽²²⁾⁽⁴⁾

A segunda apresentação mais frequente corresponde a doentes aparentemente assintomáticos que, em análises de rotina ou durante uma avaliação diagnóstica de doença

renal crónica, apresentam hematúria microscópica com ou sem proteinúria. Nos países em que são feitos rastreios, como no Japão, a percentagem de doentes neste grupo é maior, sendo que 20 a 25% dos doentes com esta apresentação vão eventualmente apresentar episódios de hematúria macroscópica. ⁽³⁾

Por fim, uma pequena percentagem dos doentes, menos de 10%, pode surgir inicialmente com síndrome nefrótica ou nefrítica aguda e, mais raramente, com hipertensão maligna⁽³⁾. Pensa-se que este subgrupo corresponda a doentes que teriam já a doença, mas que, por serem assintomáticos e sem história de hematúria detetável a olho nu, não tenham sido detetadas as alterações de forma precoce.

A ocorrência de lesão renal aguda é rara e poderá estar associada a nefropatia de IgA com crescentes glomerulares ou, menos frequentemente, a episódios de hematúria glomerular maciça com consequente oclusão tubular por formação de cilindros de eritrocitários. Este último é muitas vezes um fenómeno reversível, no entanto poderá haver recuperação incompleta com diminuição da função renal. ⁽²³⁾

Laboratorialmente, os doentes com nefropatia de IgA podem apresentar-se com cilindros eritrocitários na urina fresca, identificando o rim como origem da hematúria, e proteinúria, que habitualmente se associa aos episódios de hematúria e raramente ultrapassa os níveis nefróticos. Poderá haver uma diminuição transitória da taxa de filtração glomerular, no entanto, isto apenas ocorre numa minoria dos doentes durante os episódios de hematúria macroscópica. O doseamento sérico de IgA está elevado em apenas 50% dos doentes, pelo que níveis normais de IgA não excluem o diagnóstico. Por outro lado, os níveis séricos de C3 e C4 apresentam-se normais, ao contrário do que acontece noutras glomerulonefrites. ⁽⁴⁾

A suspeita diagnóstica de nefropatia de IgA é essencialmente baseada na história clínica e nos dados laboratoriais acima indicados. Tendo em conta a benignidade da nefropatia de IgA em doentes que apenas se apresentem com hematúria isolada, a realização de biópsia renal habitualmente não está indicada. A realização da mesma irá depender da presença concomitante de sinais que sejam sugestivos de doença grave ou sinais de progressão da doença, como proteinúria persistente ou elevação da creatinina sérica, uma vez que terá implicações não só na caracterização mais detalhada da doença, como na atuação terapêutica. ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

TRATAMENTO

O tratamento da nefropatia de IgA depende da altura em que é feito o diagnóstico e da apresentação da doença, com diferentes objetivos consoante o estado de progressão e gravidade da sintomatologia. Nalguns doentes o objetivo terapêutico é a remissão completa e estável da doença, enquanto noutros apenas se pretende atrasar a progressão da lesão renal.⁽²⁶⁾

Em doentes com doença ligeira (sem hipertensão arterial, taxa de filtração glomerular normal e sem proteinúria significativa) não é necessário tratamento específico, recomendando-se apenas avaliações da função renal, proteinúria e hematuria de forma regular, uma vez que, nalguns casos, poderá eventualmente haver progressão da doença. Já em casos em que haja alterações destes parâmetros, o tratamento irá variar consoante o grau de proteinúria, o compromisso da função renal e a presença de hipertensão.⁽²⁾

Apesar do conhecimento cada vez mais detalhado desta doença, ainda não há nenhum tratamento específico e aprovado para a nefropatia de IgA⁽²⁾. No entanto, em 2012 foram publicadas pela Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) orientações clínicas para o tratamento de glomerulonefrites, nas quais se apresentam recomendações para o tratamento de nefropatia de IgA consoante a apresentação clínica e a evidência científica disponível.⁽²⁶⁾⁽¹²⁾

Segundo as orientações da KDIGO (2012)⁽¹²⁾, em doentes com proteinúria >1g/dia está recomendado o uso a longo prazo de Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs) ou de Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAs), com titulações progressivamente superiores de acordo com os valores de pressão arterial. É ainda sugerido a utilização de IECAs ou ARAs se os valores de proteinúria se encontrarem entre 0,5 e 1g/dia, em adultos, ou entre 0,5 e 1g/dia/1,73m², em crianças. O uso de IECAs e ARAs é justificado, por um lado, pelo seu efeito redutor no grau de proteinúria com melhoria da função renal a médio e longo prazo, avaliada pelo grau de redução de deterioração da taxa de filtração glomerular (TFG) e, por outro lado, pelo efeito que tem na diminuição da pressão arterial, também associado a diminuição de risco de progressão. Entre as duas classes, não há estudos que demonstrem a superioridade de uma, exceto no que toca à menor incidência de efeitos adversos com o uso de ARAs. Relativamente aos valores de pressão arterial no adulto, o alvo terapêutico para doentes com proteinúria <1g/dia é de <130/80mmHg. Para doentes com valores de proteinúria superiores o objetivo é manter a pressão arterial <125/75mmHg.⁽¹²⁾

Nas crianças com nefropatia de IgA, o controlo de pressão arterial deve ser apertado, mantendo-se valores abaixo do percentil 90 para a idade, sexo e altura; se tiver concomitantemente proteinúria, o valor alvo é o percentil 50. ⁽⁹⁾

Nos doentes com proteinúria com valores persistentemente superiores ou iguais a 1g/dia, apesar de 3 a 6 meses de cumprimento de terapêutica otimizada com IECAs, controlo adequado de pressão arterial e TFG superior a 50ml/min/1,73m², a KDIGO sugere tratamento com corticosteroides durante 6 meses. A utilização de corticoides na nefropatia de IgA parecia proporcionar algum efeito benéfico em termos de proteinúria quando associado à restante terapêutica de base otimizada. No entanto, os estudos disponíveis aquando da formulação das recomendações da KDIGO apresentavam evidência de baixa qualidade, pelas suas limitações, nomeadamente a inclusão de doentes sem terapêutica prévia otimizada ou com história de imunossupressão prévia. Por esta razão, a KDIGO não recomenda a utilização desta classe de fármacos com o mesmo grau de evidência que os IECAs e ARAs. ⁽¹²⁾

Mais recentemente, no estudo VALIGA⁽²⁷⁾, foi demonstrado que, com o aumento da proteinúria, há um aumento do benefício com o uso de corticosteroides. Foi observado um menor declínio da função renal e maior redução da proteinúria com o uso de corticosteroides associados a IECAs quando comparado com o uso isolado de IECAs. De acordo com os autores deste estudo, a relação risco-benefício com a utilização de corticoterapia favorece o tratamento de doentes com proteinúria elevada. No entanto, para valores de proteinúria <1g/dia, o prognóstico mantém-se independentemente da terapêutica, não havendo benefício com a utilização desta classe farmacológica. É ainda descrito um efeito prolongado da corticoterapia durante o *follow-up*, com manutenção da redução de proteinúria e melhoria da TFG, mesmo após a suspensão da mesma. Desta forma, é apoiada a utilização de corticoterapia, havendo benefício mesmo em doentes com TFG inferior a 50ml/min/1,73m². Contudo, os autores ressaltam que o estudo apresenta várias limitações, nomeadamente o facto de ser um estudo retrospectivo. ⁽²⁷⁾

Por outro lado, outros estudos não parecem indicar que haja um benefício significativo no declínio da função renal com a adição de corticoides à terapêutica de base. No estudo STOP-IgAN ⁽²⁸⁾, foi demonstrado pouco benefício com a adição de agentes imunossupressores à terapêutica com IECAs/ARAs. A corticoterapia está associada a uma redução significativa da proteinúria quando comparada com a terapêutica de base isolada, no entanto, este efeito é transitório e ocorre à custa de um maior número

de efeitos adversos, incluindo perturbações do metabolismo, ganho de peso e maior número de infeções, sem que haja uma diferença significativa na TFG. ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾

Em contraste com os estudos referidos anteriormente, com foco maioritário na população adulta, segundo Coppo (2019), na Europa a utilização de corticosteroides na população pediátrica é mais frequente, com o objetivo de tratar precocemente a doença e evitar o desenvolvimento de lesões irreversíveis. Esta atitude terapêutica surge devido à possibilidade de haver algum grau de progressão que não seja completamente bloqueada com o uso de IECAs, necessitando de tratamento anti-inflamatório mais agressivo. ⁽¹¹⁾

Um estudo realizado em Paris⁽³⁰⁾, com base em 82 casos de nefropatia de IgA em crianças, apresentou resultados que sugerem um benefício com o uso precoce de terapêutica imunossupressora com corticosteroides em crianças com esta patologia e com sinais clínicos e achados histopatológicos graves. No referido estudo, verificou-se uma diminuição significativa do grau de proteinúria e melhoria da TFG em doentes tratados com corticosteroides. No entanto, este estudo foi observacional e retrospectivo, não tendo uma população de controlo adequada, nem aleatorização. Para além disso, apenas uma pequena percentagem dos doentes tratados com corticosteroides tinha tratamento prévio com IECAs ou ARAs.

Em suma, apesar da utilização de corticosteroides continuar a ser um tema amplamente debatido e controverso, em grande parte devido aos resultados contrastantes que surgem em diferentes estudos, nas crianças existe uma tendência para utilização de terapêutica mais agressiva, devido à sua esperança média de vida mais prolongada e pelos efeitos secundários limitados com a utilização de ciclos curtos de corticoterapia. ⁽¹¹⁾

No que toca a outros agentes imunossupressores, nomeadamente ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil (MMF) e ciclosporina, não há evidência suficiente que justifique a sua utilização, uma vez que não apresentam vantagem quando comparados com a utilização isolada de corticosteroides. Para além disso, a sua utilização apresenta um maior número de efeitos adversos, sem um benefício acrescido. A KDIGO sugere que não sejam usados estes agentes imunossupressores em doentes com TFG $<30\text{ml/min/1,73m}^2$, a menos que se trate de um doente com IgAN com crescentes glomerulares e função renal em declínio rápido. Em relação à combinação de corticosteróides com ciclofosfamida ou azatioprina, é sugerido também que não seja usada sem ser em doentes com nefropatia de IgA com crescentes e com função renal em declínio rápido. O MMF não está recomendado em qualquer doente. ⁽¹²⁾

No caso particular de nefropatia de IgA com crescentes supramencionada, a KDIGO sugere que sejam usados corticosteroides em associação com ciclofosfamida, mas apenas quando sejam identificados crescentes em mais de 50% dos glomérulos na biópsia renal concomitantemente com declínio rapidamente progressivo da função renal.⁽¹²⁾

Ainda que tenha baixa evidência, a KDIGO sugere a utilização de óleo de peixe no tratamento da nefropatia de IgA com proteinúria persistentemente superior ou igual a 1g/dia, apesar de terapêutica otimizada com IECAs/ARAs e controlo tensional adequado. Os suplementos de óleo de peixe apresentam benefícios a nível cardiovascular, nomeadamente no perfil tensional e na redução de triglicéridos, e ainda melhoria em termos de marcadores de lesão endotelial. Ainda que a qualidade dos estudos seja baixa, o óleo de peixe pode ser considerado um tratamento muito seguro, não só pelos potenciais benefícios cardiovasculares, como pelo perfil de risco de efeitos adversos muito baixo.⁽¹²⁾

Segundo as recomendações da KDIGO, há pouca evidência no que toca à amigdalectomia como tratamento na nefropatia de IgA. Esta cirurgia pode estar indicada em doentes com amigdalites de repetição concomitantes com hematúria macroscópica. Nos estudos em que foi demonstrado algum benefício com este procedimento, os doentes estavam simultaneamente sob outras terapêuticas, pelo que o valor real da amigdalectomia poderá estar enviesado, enquanto que noutros estudos retrospectivos não foi possível estabelecer uma relação de benefício em relação a esta opção terapêutica⁽¹²⁾. Por outro lado, Coppo e Amore (2017) afirmam que, apesar da controvérsia desta intervenção cirúrgica, a amigdalectomia está indicada na população pediátrica quando as amígdalas constituem um verdadeiro foco infeccioso, referindo-se esta situação a crianças com amigdalites de repetição, com mais de 3 episódios por ano. Para além destes casos, a amigdalectomia apenas deverá ser feita se associada a outra terapêutica, sendo o seu benefício pouco claro, tal como indicado nas recomendações da KDIGO.⁽⁹⁾

Nos doentes com necessidade de terapia de substituição renal, o tratamento de eleição é o transplante renal, apesar de, frequentemente, haver recorrência dos depósitos de IgA num período de semanas após o transplante.⁽²⁾

PROGNÓSTICO

Inicialmente, pensava-se que a nefropatia de IgA seria uma doença com um prognóstico favorável, no entanto, estudos com *follow-up* mais longo vieram a demonstrar que a evolução desta patologia é muito variável.⁽⁴⁾

O prognóstico apresenta também uma aparente variabilidade em termos geográficos, que poderá ser explicada pela diferente abordagem diagnóstica entre populações e regiões. O prognóstico apresenta-se mais favorável em doentes cujo diagnóstico é feito em fases precoces da doença, no contexto de quadros clínicos mais frustres apenas com hematúria microscópica ou detetada em análises de rotina, como é feito no Japão, do que em doentes cujo diagnóstico apenas é feito quando já há algum grau de diminuição da função renal. ⁽³¹⁾

A remissão completa da doença, com ausência de proteinúria detetável ou outras alterações urinárias, ocorre em menos de 10% de todos os doentes⁽³²⁾⁽³¹⁾. No entanto, os depósitos de IgA observados em imunofluorescência mantêm-se, apesar da remissão sintomatológica.⁽³¹⁾

Segundo Barratt e Feehally (2005), a cada ano após as manifestações iniciais da doença, 1,5% dos doentes atinge doença renal crónica terminal⁽³²⁾. Pillebout e Vérine(2016) estimam que 25 a 50% dos doentes irão atingir doença renal crónica terminal 20 a 25 anos após o diagnóstico inicial.⁽³¹⁾

Em relação à população pediátrica, pensava-se que a doença teria um curso mais benigno quando comparado com adultos, no entanto, em estudos de longa duração, não foi comprovada esta hipótese. Em estudos com *follow-up* a curto prazo, as crianças pareciam ter um melhor prognóstico que os adultos, mas, ao analisar a sobrevivência a 20 anos, foi demonstrado que a doença teria uma progressão semelhante nestes grupos. Desta forma, salvo algumas exceções, as manifestações clínicas da nefropatia de IgA em crianças correspondem à fase precoce da história natural da doença, sendo que os sinais clínicos mais graves surgem apenas após 5 a 15 anos. Esta progressão implica a necessidade de *follow-up* a longo prazo, com continuação na vida adulta.⁽⁹⁾

Barrat e Feehally(2005) identificaram alguns fatores na apresentação inicial da doença como marcadores de prognóstico, sendo divididos em marcadores clínicos e histopatológicos. A idade avançada no momento do diagnóstico, maior duração de sintomas, grau de proteinúria, hipertensão, diminuição da função renal e um valor de IMC elevado são marcadores clínicos de mau prognóstico, enquanto que a presença de crescentes glomerulares e adesões capsulares, esclerose glomerular, atrofia tubular, fibrose intersticial, espessamento da parede vascular, deposição capilar de IgA e anomalias da membrana basal do glomérulo correspondem a marcadores histopatológicos de mau prognóstico. Por outro lado, a presença recorrente de hematúria macroscópica e alterações mínimas na microscopia ótica correspondem a marcadores de bom

prognóstico. Já o género, etnicidade, níveis séricos de IgA, a intensidade dos depósitos de IgA e a co-deposição de IgG, IgM ou C3 não têm qualquer efeito no prognóstico. No entanto, estes fatores não são específicos o suficiente para avaliar corretamente o prognóstico individual de cada doente, dando apenas informação em relação às características populacionais dos doentes com nefropatia de IgA.⁽³²⁾

Ainda assim, a identificação dos fatores preditivos de evolução para doença renal crónica terminal é essencial no sentido de identificar atempadamente os doentes que poderão beneficiar de tratamentos mais agressivos e evitar a progressão. Apesar de vários fatores apresentarem resultados inconclusivos, sabe-se que a presença clínica de proteinúria (superior a 1g/24h), a diminuição da função renal (com depuração de creatinina sérica estimada inferior a 60ml/min) e a presença de hipertensão arterial constituem fatores de risco para progressão para falência renal.⁽³¹⁾

Wyatt e Julian (2013), estudaram a probabilidade de diálise ou morte com base na presença de 3 fatores no momento da realização de biópsia renal: proteinúria superior a 1g/dia, hipertensão e lesões histológicas graves. Cerca de 96% dos doentes sem nenhum dos fatores mencionados não necessitaria de diálise 20 anos após a biópsia, contrastando com apenas 36% dos doentes com os 3 fatores. Já a sobrevivência renal aos 10 anos seria cerca de 90% entre adultos e crianças que apresentassem função renal normal no momento do diagnóstico.⁽²⁾

Nas crianças, a diminuição da função renal e hipertensão persistente são pouco frequentes no momento do diagnóstico, ao contrário do que se verifica nos adultos, pelo que o fator de risco para progressão mais relevante nesta faixa etária é a proteinúria, nomeadamente a média dos valores de proteinúria ao longo do *follow-up*. Nas crianças o valor médio aceitável é inferior ao valor estabelecido para os adultos, sendo que valores entre 0,5 e 1 g/1.73m²/dia devem ser considerados um fator de risco e tratados adequadamente.⁽⁹⁾⁽¹²⁾

Em termos histológicos, o prognóstico irá depender das características da biópsia renal no momento do diagnóstico. Como referido previamente, estas características foram sistematizadas na classificação de Oxford, em 2009, com subseqüentes atualizações e, atualmente, é avaliada a presença e magnitude das 5 variáveis MEST-C que constituem fatores de risco independente para um pior prognóstico renal. (*Vide* Achados Histopatológicos).⁽¹⁷⁾

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo com base na consulta de processos clínicos de doentes com diagnóstico histológico de nefropatia de IgA, seguidos na Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte.

Os doentes foram selecionados através do registo de biópsias renais realizadas na Unidade entre janeiro 2007 e dezembro de 2018.

Efetuiu-se um levantamento das suas características demográficas, histopatológicas (avaliadas com recurso a microscopia ótica e imunofluorescência), apresentação clínica e laboratorial, intervenções terapêuticas realizadas e evolução. Registaram-se os dados na base do projeto ENIGAM, num documento de Excel Office 365.

Foi avaliada a presença de hematuria, não havendo distinção entre microscópica e macroscópica por falta de dados.

A avaliação do grau de proteinúria foi feita com base no rácio proteinúria-creatinúria. Foram definidos os seguintes grupos: normal $<0,2$; proteinúria não-nefrótica $0,2$ a <2 ; proteinúria nefrótica ≥ 2 .⁽³³⁾

Foi avaliada a presença de retenção azotada, com base na taxa de filtração glomerular, calculada pela fórmula de Schwartz. Considerou-se normal uma taxa de filtração (TFG) $>90\text{ml/min/1,73m}^2$.

Foi avaliada a presença de hipertensão arterial (HTA)⁽³⁴⁾, síndrome nefrótica e Púrpura Henoch-Schönlein à data da biópsia.

Foi avaliada a presença de hematuria, proteinúria, retenção azotada e HTA aos 6 meses, 1 ano, 2 anos, 5 anos e 8 anos de follow-up.

Procedeu-se a uma análise estatística descritiva dos dados obtidos.

RESULTADOS

POPULAÇÃO E DADOS DEMOGRÁFICOS

Entre janeiro de 2007 e dezembro de 2018 foram realizadas 171 biópsias renais na Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, das quais 17,5% (n=30) correspondiam a doente com diagnóstico histológico de nefropatia de IgA.

Os dados demográficos apresentam-se na tabela 1.

Tabela 1. Dados demográficos

Género		Raça				Idade à data da biópsia		
M	F	Caucasiana	Negra	Outra	Desconhecida	Máxima	Mínima	Mediana
19	11	14	1	0	15	19	4	10

DADOS CLÍNICOS À DATA DA BIÓPSIA

Os dados clínicos detalhados obtidos à data da biópsia apresentam-se na tabela 2.

De salientar que em todos os doentes em que foi possível avaliar a presença de hematuria esta encontrava-se presente.

Relativamente à proteinúria, apenas 1 doente (3,3%) se apresentava sem proteinúria, sendo que 13 (43,3%) tinham proteinúria nefrótica, dos quais 2 (6,7%) com síndrome nefrótica associada.

A maioria dos doentes não apresentava retenção azotada e apenas 1 tinha hipertensão arterial.

Dos 30 doentes, 56,7% (n=17) tinham diagnóstico de Púrpura de Henoch-Schönlein.

Tabela 2. Avaliação pré-biópsia (n=30)

Hematuria (n=18)	Presente	18
	Ausente	0
Proteinúria (n=22)	Rácio Proteinúria/Creatinúria (mg/mg)	<0,2 1
		0,2 a <2 8
		>=2 13
Retenção Azotada (n=25)	TFG >90 ml/min/1,73m ²	18
	TFG <90 ml/min/1,73m ²	7
HTA (n=11)	Presente	1
	Ausente	10
Síndrome Nefrótica (n=18)	Presente	2
	Ausente	16
Doenças associadas a IgA concomitantes (n=25)	Púrpura de Henoch-Schonlein	17
	Nenhuma	8

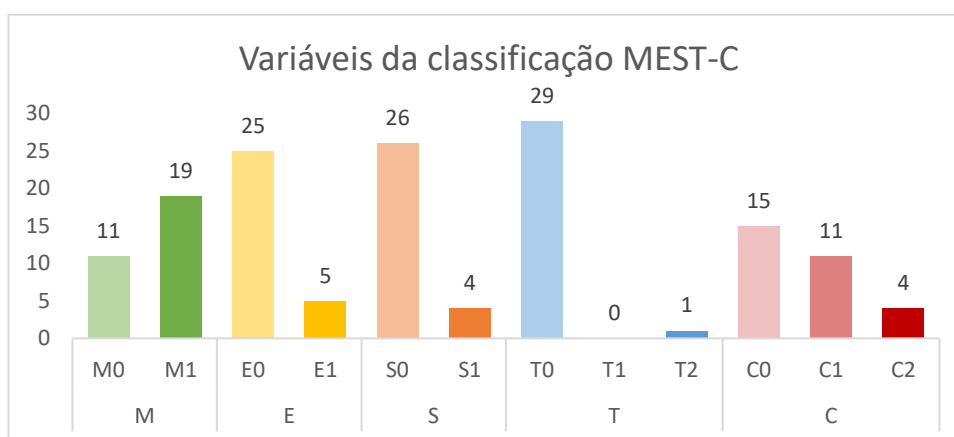
RESULTADOS DA BIÓPSIA

No gráfico 1 apresentam-se os dados relativos ao score MEST-C da classificação de Oxford, obtidos através da biópsia.

Na avaliação por microscopia ótica, a maioria dos doentes, 19 (63,3%) apresentavam hiper celularidade mesangial, enquanto 15 (50%) apresentavam crescentes. Por outro lado, apenas uma pequena parte apresentava lesões crônicas, nomeadamente 1 (3,3%) dos doentes com atrofia tubular e 4 (13,3%) com esclerose segmentar.

Na avaliação por imunofluorescência, 15 doentes (50%) apresentavam co-deposição com outras imunoglobulinas, dos quais 6 de imunoglobulina G (IgG) e 13 de imunoglobulina M (IgM). Para além disso, 18 doentes apresentavam deposição de fator C3 do complemento, dos quais 1 apresentava concomitantemente deposição de fator C4.

Gráfico 1. Variáveis MEST-C da classificação de Oxford



RELAÇÃO ENTRE PROTEINÚRIA NEFRÓTICA, RETENÇÃO AZOTADA E AS VARIÁVEIS MEST-C

Dos 13 doentes com proteinúria nefrótica, 2 (15,4%) apresentavam crescentes e esclerose segmentar na biópsia, 6 (46,2%) apresentavam apenas crescentes e 5 (38,5%) não tinham crescentes ou esclerose segmentar. Dos 17 doentes sem proteinúria nefrótica, 7 (41,2%) apresentavam crescentes, 2 (11,8%) apresentavam esclerose e 8 (47,1%) não apresentavam nenhuma das lesões.

Dos 7 doentes com retenção azotada, 1 (14,3%) apresentava crescentes e esclerose segmentar na biópsia, 3 (42,9%) tinha apenas crescentes, 1 (14,3%) apresentava apenas esclerose segmentar e 2 (28,6%) não tinham nenhuma das lesões.

Apenas 1 doente (7,7%) com proteinúria nefrótica apresentava retenção azotada.

TERAPÊUTICA REALIZADA

Na tabela 3 apresenta-se o resumo da medicação realizada.

A maioria dos doentes, 17 (56,7%), foi medicada com IECAs, verificando-se o mesmo em relação à corticoterapia, também na proporção de 56,7% (n=17). No entanto, um terço dos doentes (n=10) não tinha informação relativa a medicação com IECAs ou corticoides.

Apenas 1 doente (3,3%) foi medicado com ciclofosfamida.

Tabela 3. Terapêutica realizada

IECA (n=20)	17
Corticoterapia (n=20)	17
Apenas oral	9
IV + Oral	8
Outras terapêuticas	
Ciclofosfamida	1
MMF	0
Ómega 3	1

Dos 17 doentes medicados com corticoides, 4 (23,5%) tinham proteinúria nefrótica e apresentavam crescentes na biópsia, 3 (17,6%) apenas apresentavam proteinúria nefrótica e 7 (41,2%) crescentes nas biópsias. Por outro lado, 3 (17,6%) não apresentavam proteinúria nefrótica ou crescentes.

O doente medicado com ciclofosfamida apresentava tanto proteinúria nefrótica como crescentes.

FOLLOW-UP

Na tabela 4 sumarizam-se os dados de seguimento.

Dos 30 doentes, em 11 (36,7%) não se obtiveram os dados de seguimento. Os restantes 19 (63,3%) tiveram seguimento com duração variável, entre um mínimo de 3 meses e um máximo de 9 anos e com uma mediana de 3 anos (3A).

Aos 6 meses(6M), apenas 18 doentes (60%) apresentavam registos de seguimento, enquanto aos 8 anos este número se reduz a 3 doentes (10%).

Tabela 4. Dados de seguimento

Duração seguimento			6M	1A	2A	5A	8A
Número de total doentes			18	18	12	5	3
Hematúria	Presente		11	11	7	2	0
	Ausente		2	4	1	3	1
	Sem dados		5	3	4	0	2
Proteinúria	Rácio Proteinúria/Creatinúria (mg/mg)	<0,2	5	4	1	2	0
		0,2 a <2	7	8	7	3	1
		>=2	1	1	1	0	0
	Sem dados		5	5	3	0	2
Retenção Azotada	TFG >90 ml/min/1,73m2		7	8	8	2	0
	TFG <90 ml/min/1,73m2		1	2	0	0	0
	Sem dados		10	8	4	3	3
HTA	Presente		1	1	1	0	0
	Ausente		7	9	2	3	0
	Sem dados		10	8	9	2	3

DISCUSSÃO

A percentagem de diagnósticos histológicos correspondentes a nefropatia de IgA obtidos na UNTRP do CHULN foi relativamente sobreponível aos resultados observados por outros autores. De acordo com Coppo (2019), na Europa 20% das biópsias realizadas em idade pediátrica correspondiam a nefropatia de IgA, enquanto neste estudo o mesmo se constatou em 17,5% das biópsias. ⁽¹¹⁾

Todos os doentes tiveram o diagnóstico após os 4 anos de idade e a mediana de idade de diagnóstico foi aos 10 anos, o que parece estar de acordo com a bibliografia, onde se refere que a nefropatia de IgA é pouco frequente em crianças até aos 3 anos de idade ⁽⁹⁾. Apesar de um dos participantes ter 19 anos à data da realização da biópsia, o seu quadro clínico já tinha vários anos de evolução, pelo que a patologia teve início em idade pediátrica.

Em termos de distribuição por género, verificou-se que 19 (63,3%) dos doentes eram do sexo masculino, refletindo algo já constatado anteriormente em populações ocidentais⁽²⁾⁽⁹⁾. A maioria dos participantes era de raça caucasiana, no entanto, não foi possível determinar a raça em metade dos participantes.

Como previamente descrito, nas formas mais comuns de apresentação de nefropatia de IgA, a hematúria é uma constante. Esta pode surgir tanto na forma de hematúria macroscópica concomitante com um episódio de mucosite ou sob a forma de hematúria microscópica em doentes aparentemente assintomáticos⁽³⁾⁽²²⁾. Neste estudo verificou-se exatamente esta tendência, com 18 (60%) dos doentes a apresentar hematúria à data do diagnóstico. No entanto, não se pode excluir que os restantes 12 (40%) não apresentassem também alguma forma de hematúria, uma vez que não há registos relativamente a este dado. Ainda que tenha interesse distinguir entre os tipos de hematúria na apresentação, esta distinção não foi possível, optando-se apenas por diferenciar os doentes com base na presença ou ausência de hematúria em análises laboratoriais.

Ainda que a presença de proteinúria não seja obrigatória, vários autores a descrevem na apresentação inicial da nefropatia de IgA, habitualmente em níveis baixos, não-nefróticos⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾. Neste estudo, 21 doentes (70%) tinham proteinúria, dos quais 13 (43,3%) apresentavam níveis nefróticos, sendo que esta percentagem relativamente elevada de proteinúria nefrótica não corresponde ao quadro típico de apresentação da nefropatia de IgA. No entanto, esta diferença poderá ser explicada pelo facto da população em estudo apenas incluir doentes submetidos a biópsia, cuja realização depende da presença concomitante de sinais sugestivos de doença grave ou de progressão. Assim, os

níveis de proteinúria registados não correspondem necessariamente ao nível observado à apresentação inicial. ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

Apenas 2 doentes (6,7%) se apresentaram com síndrome nefrótica, ainda que em 12 doentes (40%) não houvesse esta informação. Apenas uma pequena percentagem, inferior a 10%, se apresenta inicialmente com síndrome nefrótica ou nefrítica aguda, pelo que os valores obtidos são relativamente semelhantes aos valores descritos na literatura. ⁽³⁾

Observou-se que 7 doentes (23,3%) apresentaram retenção azotada, sendo pouco comum haver diminuição persistente da função renal em crianças na apresentação inicial da doença⁽⁹⁾. Este valor poderá estar também sobrestimado, uma vez que estes dados correspondem à avaliação à data da biópsia.

Dos 30 doentes incluídos no estudo, 17 (56,7%) tinham diagnóstico de Púrpura de Henoch-Schönlein(PHS). A principal diferença entre uma nefropatia de IgA primária e a PHS é a presença simultânea de purpura palpável por vasculite leucocitoclástica com deposição de IgA nas paredes de capilares cutâneos na PHS⁽²⁾. Ainda que ambas as doenças partilhem o mesmo mecanismo imunopatológico, a maioria dos estudos de nefropatia IgA não inclui doentes com PHS, pelo que a inclusão destes no presente trabalho poderá representar um viés. No entanto, optou-se por não excluir estes casos, uma vez que estes doentes serão também incluídos no estudo ENIGAM, visto que a PHS se apresenta histologicamente como uma nefropatia de IgA, sendo possível aplicar o score MEST-C. Será importante ressaltar que não foram incluídos doentes com PHS na elaboração da classificação de Oxford, pelo que as implicações no prognóstico poderão não ser as mesmas.

O achado mais comum nas biópsias, ocorrendo em 19 doentes (63,3%), foi hiper celularidade mesangial, o que se encontra de acordo com o descrito por Wyatt e Julian(2013) ⁽²⁾, contrastando com a baixa percentagem de lesões crónicas: 1 (3,3%) dos doentes com atrofia tubular (T) e 4 (13,3%) com esclerose segmentar (S). A ausência de lesões crónicas e a abundância de lesões precoces, como a hiper celularidade mesangial(M), está de acordo com a história natural da doença. A doença tipicamente surge na infância, pelo que, ao realizar o diagnóstico em idade pediátrica, espera-se encontrar lesões histológicas em estádios precoces, com pouca evidência de cronicidade.

Para além da deposição maioritária de IgA, em 15 doentes (50%) observou-se co-deposição de outras imunoglobulinas, nomeadamente IgG e IgM, o que é também comum noutras séries. ⁽⁹⁾⁽²⁾

Devido à pequena dimensão da amostra, não foi possível avaliar a relação entre a presença de proteinúria nefrótica e alterações na biópsia características de progressão da doença, como a esclerose segmentar, ou lesões características de formas agudas da doença associadas a lesão renal e diminuição da função renal, como os crescentes glomerulares.

Com esta amostra também não foi possível inferir se havia algum grau de relação entre a presença de esclerose segmentar e/ou crescentes glomerulares e a presença de proteinúria nefrótica ou retenção azotada.

Verificou-se que 17 doentes (56,7%) efetuaram medicação com IECAs, dimensão também observada na medicação com corticosteroides (56,7%; n=17), apesar de não ter sido possível obter informação relativa à terapêutica com IECAs ou corticoides em 10 (33,3%). A utilização de IECAs ou ARAs constitui uma das bases da terapêutica da nefropatia de IgA, pelo que os valores elevados desta terapêutica estão de acordo com o conhecimento atual. Segundo as recomendações da KDIGO⁽¹²⁾, a utilização de IECAs ou ARAs em crianças é sugerido para valores entre 0,5 e 1g/dia/1,73m², no entanto, não foi possível avaliar os valores de proteinúria de 24h na maioria dos doentes neste estudo.

Relativamente à corticoterapia, não existem recomendações com base em evidência para terapêutica da nefropatia de IgA em crianças atualmente, uma vez que é difícil a realização estudos aleatorizados e controlados, que implicariam a utilização de placebos em crianças com doença grave e lesões ativas⁽³⁵⁾. As indicações da KDIGO(2012) relativas à corticoterapia não englobam a população pediátrica, sendo reconhecido que a abordagem terapêutica em crianças é diferente da dos adultos, com alguns estudos pediátricos a mostrar algum benefício do uso de corticoides em estádios mais precoces da doença.⁽³⁵⁾

Segundo a KDIGO, deverá ser iniciada corticoterapia em doentes com proteinúria com valores persistentemente superiores ou iguais a 1g/dia, apesar de 3 a 6 meses de cumprimento de terapêutica otimizada com IECAS, controlo adequado de pressão arterial e TFG superior a 50ml/min/1,73m². Ainda que não tenha sido possível avaliar o grau de proteinúria em todos os doentes, tentou-se perceber se a presença de proteinúria nefrótica e de crescentes na biópsia foram critérios para início de corticoterapia, uma vez que constituem fatores de mau prognóstico⁽³²⁾. Verificou-se que, dos 17 doentes medicados com corticoides, 14 (82,4%) apresentavam proteinúria nefrótica ou crescentes. Este elevado número de doentes medicados com corticoides parece estar de acordo com a observação de que a utilização de corticosteroides na população pediátrica é mais frequente que em adultos.⁽¹¹⁾

A evidência em relação ao benefício da utilização de outros imunossuppressores é muito reduzida, o que se reflete no baixo número de doentes medicados com estes fármacos. Apenas foi possível identificar a utilização de ciclofosfamida em 1 doente (3,3%), que apresentava crescentes em mais de 50% dos glomérulos e proteinúria nefrótica persistente apesar de corticoterapia endovenosa e oral.

Verificou-se uma grande variabilidade na duração do seguimento, o que poderá ser justificado por diversos fatores, nomeadamente o facto de vários doentes terem sido transferidos para outros hospitais ou para serviços de adultos, pelas diferentes datas de diagnóstico e ainda alguns casos de doentes que poderão ter abandonado a consulta.

Os dados obtidos durante o seguimento apresentam bastantes inconsistências, maioritariamente devido à falta de dados e registos de consultas, mesmo para os doentes que continuaram a ser seguidos por períodos mais extensos. Desta forma, não é possível retirar conclusões ou observar padrões relativamente à evolução clínica e laboratorial dos doentes.

De modo a conhecer melhor a evolução da nefropatia de IgA e estabelecer correlações entre os dados clínicos, laboratoriais, tratamento e prognóstico, é necessário desenvolver mais estudos com um maior número de doentes. Neste contexto, o ENIGAM possibilitará este estudo em larga escala em Portugal, gerando dados estatisticamente significativos com possível impacto na compreensão da evolução nefropatia de IgA e gestão da sua terapêutica.

Este trabalho permitiu não só analisar os doentes com nefropatia de IgA seguidos na Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica, como também contribuir para a construção da base de dados do estudo ENIGAM. Adicionalmente, foi possível elaborar uma revisão científica atualizada relativa a esta patologia.

Uma das maiores limitações é o facto de se tratar de um estudo retrospectivo, observacional e sem controlo. A qualidade e tipologia de dados clínicos e laboratoriais necessários para um estudo é vasto face aos registos da prática clínica diária. Desta forma, é compreensível que existam lacunas na obtenção de dados para este estudo, não só por não fazerem parte das análises habituais de rotina, como por poderem não ser o foco clínico no momento das consultas. Por outro lado, foi difícil avaliar os critérios subjacentes a certas decisões terapêuticas e a sua eficácia, como no caso do uso de IECAs e corticosteroides, que são os dois pilares fundamentais do tratamento da nefropatia IgA atualmente. Para além disso, o baixo número de doentes não permitiu uma avaliação estatisticamente significativa dos dados.

De modo a colmatar as incongruências em relação à atuação clínica e a sustentar o conhecimento atual com base em evidência científica, seria fundamental a realização de estudos aleatorizados, controlados e prospectivos que permitissem avaliar a eficácia das terapêuticas na nefropatia de IgA, particularmente em crianças, ainda que isto seja dificultado pelas questões éticas associadas à realização dos mesmos. Adicionalmente, um dos passos fundamentais no futuro passa pela elaboração de orientações clínicas atualizadas e específicas para a população pediátrica.

Espera-se que o crescente conhecimento desta patologia e a uniformização na sua avaliação, nomeadamente através de scores como o MEST-C, permita um melhor estudo prognóstico e perceber quais as variáveis mais importantes na avaliação de doentes com nefropatia de IgA. A compreensão cada vez mais detalhada dos mecanismos fisiopatológicos da nefropatia de IgA irá permitir o desenvolvimento de novas terapêuticas mais específicas e dirigidas, com possibilidade de melhorar consideravelmente a qualidade de vida e sobrevida dos doentes com esta patologia.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a todos os membros da Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria pelo profissionalismo e amabilidade com que me receberam para a realização deste trabalho. Gostaria ainda de agradecer aos investigadores do projeto ENIGAM por me terem autorizado a utilizar a sua base de dados como ponto de partida para o meu trabalho final de mestrado. Queria ainda deixar um particular agradecimento à Dra. Ana Rita Sandes, sem a qual este trabalho não teria sido possível. Obrigado por me ter lançado este desafio e por me ter acompanhado e orientado ao longo de vários meses e inúmeras reuniões, fazendo-o de forma incansável e sem igual.

Para além disso, queria agradecer à minha mãe, Maria Regina Menino, por me apoiar de forma incondicional e ser um porto seguro nos momentos de maior incerteza, seja pelos momentos de desabafo ou pela quantidade de vezes que se viu obrigada a ler, reler e comentar os vários rascunhos deste trabalho, apesar de não ser a sua área de formação. Um agradecimento também ao meu avô, Luís Gusmão, por me ajudar a orientar neste processo, por me inspirar a querer fazer mais, melhor e a querer ser o melhor profissional que conseguir.

Por fim, agradecer a todos os meus colegas e amigos, por estarem presentes em cada etapa e serem um apoio essencial. Devo um especial agradecimento à Telma Pais e Ana Francisca Sarmiento, por me terem oferecido uma amizade sem igual, sempre com uma palavra de motivação, um apoio incondicional e por me ouvirem falar vezes sem conta sobre este trabalho ao longo de vários meses. Obrigado por terem lido e relido este trabalho, por terem tido a paciência para a minha teimosia e por terem sido não só colegas exemplares, mas também as melhores amigas e companheiras que podia querer.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Rodrigues, J. C., Haas, M. & Reich, H. N. (2017) IgA nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **12**: 677–686.
- (2) Wyatt, R. J. & Julian, B. A. (2013) Medical progress: IgA nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **368**: 2402–2414.
- (3) Galla, J. H. (1995) Iga nephropathy. *Kidney Int.* **47**: 377–387.
- (4) Pessegueiro, P., Barata, C. & Correia, J. (2003) Doença de Berger - Proposta de algoritmo terapêutico e factores preditivos de insuficiência renal crónica. *Acta Med. Port.* **16**: 261–266.
- (5) Feehally, J. & Cameron, J. S. (2011) IgA nephropathy: Progress before and since berger. *Am. J. Kidney Dis.* **58**: 310–319.
- (6) Al Hussain, T., Hussein, M. H., Al Mana, H. & Akhtar, M. (2017) Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Adv. Anat. Pathol.* **24**: 56–62.
- (7) Feehally, J., Levy, M. & Monteiro, R. C. (2011) Jean Berger (1930–2011). *Kidney Int.* **80**: 437–438.
- (8) Schena, F. P. & Nistor, I. (2018) Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin. Nephrol.* **38**: 435–442.
- (9) Coppo, R. & Amore, A. (Springer, 2017). IgA Nephropathy. in *Pediatric Kidney Disease: Second Edition* (eds. F. Geary, D. & Schaefer, F.) 515–527 doi:10.1007/978-3-662-52972-0.
- (10) McGrogan, A., Franssen, C. F. M. & De Vries, C. S. (2011) The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**: 414–430.
- (11) Coppo, R. (2019) Pediatric IgA Nephropathy in Europe. *Kidney Dis.* **5**: 182–188.
- (12) Cattran, D. C. *et al.* (2012). Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. in *Kidney International Supplements - KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis* vol. 2 209–217.
- (13) Soares, M. F. S. & Roberts, I. S. D. (2018) Histologic Classification of IgA Nephropathy: Past, Present, and Future. *Semin. Nephrol.* **38**: 477–484.
- (14) Roberts, I. S. D. *et al.* (2009) The Oxford classification of IgA nephropathy: Pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* **76**: 546–556.
- (15) Coppo, R. *et al.* (2010) The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int.* **77**: 921–927.
- (16) Haas, M. *et al.* (2017) A multicenter study of the predictive value of crescents in

- IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **28**: 691–701.
- (17) Trimarchi, H. *et al.* (2017) Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* **91**: 1014–1021.
 - (18) Roberts, I. S. D. (2014) Pathology of IgA nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**: 445–454.
 - (19) Woof, J. M. & Ken, M. A. (2006) The function of immunoglobulin A in immunity. *J. Pathol.* **208**: 270–282.
 - (20) Van Der Boog, P. J. M., Van Kooten, C., De Fijter, J. W. & Daha, M. R. (2005) Role of macromolecular IgA in IgA nephropathy. *Kidney Int.* **67**: 813–821.
 - (21) Suzuki, H. *et al.* (2011) The pathophysiology of IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**: 1795–1803.
 - (22) Donadio, J. V. & Grande, J. P. (2002) IgA Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **347**: 738–748.
 - (23) Gutiérrez, E. *et al.* (2007) Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2**: 51–57.
 - (24) Fiorentino, M. *et al.* (2016) Renal biopsy in 2015 - From epidemiology to evidence-based indications. *Am. J. Nephrol.* **43**: 1–19.
 - (25) Neelakantappa, K., Gallo, G. R. & Baldwin, D. S. (1988) Proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* **33**: 716–721.
 - (26) Pozzi, C. (2015) Treatment of IgA nephropathy. *J. Nephrol.* **29**: 21–25.
 - (27) Tesar, V. *et al.* (2015) Corticosteroids in IgA nephropathy: A retrospective analysis from the VALIGA study. *J. Am. Soc. Nephrol.* **26**: 2248–2258.
 - (28) Rauen, T. *et al.* (2015) Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **373**: 2225–2236.
 - (29) Selvaskandan, H., Cheung, C. K., Muto, M. & Barratt, J. (2019) New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clin. Exp. Nephrol.* **23**: 577–588.
 - (30) Cambier, A. *et al.* (2018) Immunosuppressive Treatment in Children With IgA Nephropathy and the Clinical Value of Podocytopathic Features. *Kidney Int. Reports* **3**: 916–925.
 - (31) Pillebout, E. & Vérine, J. (2016) Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A. *Nephrol. Ther.* **12**: 238–254.

- (32) Barratt, J. & Feehally, J. (2005) IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**: 2088–2097.
- (33) Huang, Y. *et al.* (2019) Correlation of urine protein/creatinine ratios to 24-h urinary protein for quantitating proteinuria in children. *Pediatr. Nephrol.* 463–468 doi:10.1007/s00467-019-04405-5.
- (34) Flynn, J. T. & Falkner, B. E. (2017) New clinical practice guideline for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Hypertension* **70**: 683–686.
- (35) Cambier, A. *et al.* (2019) Steroid therapy in children with IgA nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 359–366 doi:10.1007/s00467-018-4189-7.